IJAERS International Journal of Advanced Engineering Research and Science

International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)
Peer-Reviewed Journal
ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)
Vol-9, Issue-8; Aug, 2022
Journal Home Page Available: https://ijaers.com/
Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.98.51

Evaluation of the interference of paracetamol on blood glucose measurement: A randomized laboratory trial

Avaliação da Interferência do Paracetamol na Dosagem Glicêmica: Um Ensaio Laboratorial Randomizado

Bianca Louise Inácia Marcelino[1], Thalita Grazielly Santos[2], Nicole Blanco Bernardes[3], Nilton Nascimento dos Santos Júnior[4], Marco Túlio Menezes Carvalho[5], Camila Belfort Piantino Fariav[6], Isabella dos Santos Silva[7], Thatiane Danielly Santos[8], Esdras Haine Soares Vasconcelos[9], Tainá Martins Arruda Reis[10]

[1,10]Discentes de Biomedicina pela Universidade do Estado de Minas Gerais - UEMG
[2,3,4,5,6]Docentes de Biomedicina pela Universidade do Estado de Minas Gerais – UEMG
[7]Mestranda em Desenvolvimento Regional e Meio Ambiente pela Universidade do Estado de Minas Gerais - UEMG
[8]Mestre em Ciências com ênfase em Saúde da criança e do adolescente pela Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
[9]Discente de Medicina pela Universidade do Estado de Minas Gerais – UEMG

Received: 26 Jul 2022,

Received in revised form: 17 Aug 2022,

Accepted: 22 Aug 2022,

Available online: 31 Aug 2022

***Keywords* — Glycemic Dosage, Interference, Acetaminophen, Paracetamol.**

***Palavras-chave* — Dosagem Glicêmica, Interferência, Acetaminofeno, Paracetamol.**

***Abstract*—** *Data from the International Diabetes Federation (IDF) indicate that 8.8% of the world's population suffers from diabetes. Glycemic dosage is one of the most important laboratory parameters for the diagnosis and monitoring of the disease. That is why it is of paramount importance to guarantee doctors and the patient a reliable, safe and error-free report. It is known that the majority of the population uses medications randomly and without a prescription. Many drugs can interfere with the analytical methods of various laboratory tests. The objective of this study was to evaluate the in vitro interference of the drug paracetamol in glycemic dosage by the glucose oxidase method, which the literature reports is the most used method in glycemic dosages and which is susceptible to interference by paracetamol. Glycemic measurement of a control sample was performed with commercial serum of known value, at a concentration of 100 mg/dl, and commercial serum samples submitted to different concentrations of paracetamol, ranging from 10 µg/ml to 5 mg/ml. A significant decrease ($p<0.0001$) in blood glucose was observed in the samples with the presence of paracetamol at concentrations of 200 µg/ml and 5mg/ml. The present study demonstrated a negative correlation between increasing concentrations of acetaminophen and glycemic dosage.*

***Resumo*—** *Dados da International Diabetes Federation apontam que 8,8% da população mundial sofrem de diabetes. A dosagem glicêmica é um dos mais importantes parâmetros laboratoriais para o diagnóstico e monitoramento da doença. Por isso é de suma importância garantir aos médicos e ao paciente um laudo confiável, seguro e livre de erros. Sabe-se que a população em sua maioria faz uso de medicamentos de forma*

aleatória e sem prescrição médica. Muitos medicamentos podem interferir nos métodos analíticos de vários exames laboratoriais. O objetivo deste trabalho foi avaliar a interferência in vitro do medicamento paracetamol na dosagem glicêmica pelo método de glicose oxidase, o qual a literatura relata ser o método mais utilizados nas dosagens glicêmicas e o qual é passível de interferência pelo paracetamol. Ensaio laboratorial, randomizado, comparativo. Foi realizada a dosagem glicêmica de uma amostra controle com soro comercial de valor conhecido, na concentração de 100 mg/dl, e amostras de soro comercial submetidas a diferentes concentrações de paracetamol, variando de 10 µg/ml a 5 mg/ml. As diferenças entre os valores obtidos da amostra controle e amostras com concentrações distintas de paracetamol, foram verificadas pela análise de variância (ANOVA), seguido pelo pós-teste de Tukey. Observou-se uma diminuição significativa (p<0,0001) da glicemia nas amostras com a presença de paracetamol nas concentrações de 200 µg/ml e 5mg/ml. O presente estudo demonstrou haver uma correlação negativa entre concentrações crescentes de paracetamol e dosagem glicêmica. Portanto, este artigo contribuiu com evidências sobre a influência potencial do paracetamol na dosagem da glicemia pelo método de glicose-oxidase.

I. INTRODUÇÃO

Dados da Federação Internacional de Diabetes (IDF) apontam que aproximadamente 463 milhões de adultos com idade entre 20 e 79 anos sofrem com diabetes em todo o mundo, e estima-se um aumento de 55% de novos casos até 2045. A taxa de mortalidade é alta, chegando a 4,2 milhões somente em 2019 (2,3 milhões de mulheres e 1,9 milhões de homens), sendo responsável por 11% das mortes globais (IDF, 2019). Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), no Brasil há mais de 13 milhões de pessoas acometidas pelo diabetes, o que representa 6,9% da população. O diabetes é uma doença global e o Brasil ocupa o 4º lugar no ranking dos países com o maior número de casos, atrás de China, Índia e Estados Unidos (PINHEIRO e GOMES, 2018).

O Diabetes Melittus (DM) é um distúrbio metabólico, causado por defeitos na ação da insulina ou na secreção da mesma, levando a um quadro de hiperglicemia crônica. Sua etiologia envolve fatores biológicos e/ou ambientais. Essa doença pode evoluir para complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose) e crônicas, microvasculares (nefropatia e neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular) (CONITEC, 2019). Há três tipos de diabetes mellitus: a do tipo 1, a qual é definida pela deficiência total na secreção de insulina, em virtude da destruição das células beta pancreáticas, a do tipo 2, causada por uma resistência do organismo a ação da insulina ou pela sua produção insuficiente e a diabetes gestacional, que se caracteriza pela presença de glicose elevada no sangue durante a gravidez (SBD,2019).

Existem vários testes laboratoriais que são realizados para que o paciente consiga obter um diagnóstico correto da doença, sendo a dosagem glicêmica o teste mais utilizado. Esse exame é capaz de detectar a quantidade de glicose presente no sangue a partir de um tempo de jejum (8-12 horas), e para o diagnóstico preciso ele é realizado duas vezes com intervalo de curto prazo, uma a duas semanas. A dosagem geralmente é feita no soro ou plasma fluoretado, usando o método enzimático (SBD, 2015).

A avaliação correta dos laudos dos exames, bem como a correlação de informações passadas do paciente sobre seus sinais e sintomas é de grande importância para um diagnóstico válido e correto. Erros na interpretação dos laudos podem colocar a vida dos pacientes em risco, visto que os tratamentos das diversas doenças são individuais e específicos (DANI *et al.*, 2011).

Para que não ocorra erros nos resultados é muito importante a anamnese do paciente, ou seja, que o laboratório tenha um cuidado maior na fase pré-analítica, sendo essa considerada a fase onde ocorrem mais erros, devido à grande evolução e automatização das fases analíticas e pós-analíticas. Além de ser a fase em que ocorre mais erros, é também a mais difícil de ser controlada, pois algumas etapas não dependem somente do laboratório, mas também do paciente, como o seu preparo/ jejum (SBPC/ML, 2018).

Os medicamentos são um dos principais interferentes, pois nem sempre seu uso é relatado durante a anamnese. Sua ação pode causar interferências tanto *in*

vivo quanto *in vitro*, gerando resultados falsamente aumentados ou diminuídos (BEZERRA e MALTA, 2015).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que metade dos medicamentos são inadequadamente prescritos e/ou vendidos, e que a maioria dos pacientes os usam de forma errônea, o que pode causar danos severos à saúde, como o óbito. O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas relata, que no Brasil a maior causa de intoxicação é devido a ingestão indevida destes medicamentos (Ministério da Saúde, 2019).

Um dos medicamentos mais consumidos pela população mundial, são os anti-inflamatórios e analgésicos, os quais são capazes de sanar as dores momentaneamente. Dentre os diversos fármacos que se encaixam nessa classe, temos o paracetamol, sendo este encontrado facilmente, possuindo baixo custo, e não sendo necessário prescrição médica para sua compra (SILVA, SOUZA e FERREIRA, 2019).

Em razão do grande número de diabéticos e crescente automedicação, este trabalho tem como objetivo avaliar *in vitro* a possível interferência do paracetamol nas dosagens glicêmicas.

1.1 PROBLEMÁTICA

O paracetamol interfere nas dosagens glicêmicas?

1.2 JUSTIFICATIVA

Os estudos demonstram um crescente aumento no número de pessoas portadoras de diabetes mellitus no mundo, e concomitantemente um aumento no número de mortes em decorrência da mesma. Isso decorre dos novos modelos de vida da sociedade, além de pouco conhecimento da população sobre a doença.

Todavia o diagnóstico correto se torna muito importante para que o tratamento seja preciso e eficaz. Portanto os exames laboratoriais podem apresentar falsos resultados devido principalmente a erros na fase pré-analítica.

A automedicação cresce em níveis exponenciais no mundo todo, principalmente pelo fácil acesso, baixo custo e por não precisarem de receitas médicas para serem adquiridos.

Segundo dados de uma pesquisa realizada em 2019 pelo Conselho Federal de Farmácia, 77% dos brasileiros tem o hábito de se automedicar. A facilidade de acesso ao medicamento foi um dos principais fatores apontados pela pesquisa. Entre os medicamentos mais consumidos, os analgésicos e antitérmicos são os mais utilizados (50%) (CRFSP, 2019).

Um dos analgésicos mais comercializados é o paracetamol. Dentre os motivos estão o baixo custo, pode ser adquirido sem prescrição médica, tem um efeito rápido e satisfatório na analgesia e controle da temperatura corporal.

Contudo alguns medicamentos podem causar alterações tanto *in vivo* quanto *in vitro*, levando a erros principalmente nas dosagens bioquímicas.

Partindo desta perspectiva, o trabalho visa avaliar se o medicamento paracetamol interfere na reação da dosagem sérica de glicose, levando a possíveis erros nos resultados laboratoriais, interferindo no diagnóstico e controle do diabetes.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar a interferência *in vitro* do medicamento paracetamol em dosagens glicêmicas realizadas pelo método de glicose-oxidase.

1.3.2 Objetivo Específico

- Realizar a dosagem bioquímica de glicose em amostras de soro previamente incubadas com diferentes doses de paracetamol;
- Avaliar se houve alterações nos resultados das dosagens glicêmicas.

II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Glicose

A glicose é considerada um combustível metabólico importantíssimo para as células mamíferas. Em condições fisiológicas normais, as células são dependentes de vários nutrientes que em sua maioria são transmitidos através da corrente sanguínea (SHAO e TIAN, 2015).

Isolada pela primeira vez em 1747 por Andreas Sigismund Marggraf, a glicose apresenta formula molecular C2H12O6. É um monossacarídeo, pertencente à família dos carboidratos. Apresenta-se como uma molécula polar com uma baixa massa molecular, sendo considerada uma das principais fontes de energia dos organismos (SILVA; FILHO e FREITAS, 2018).

Os glicídios provenientes da alimentação são as principais fontes de glicose do organismo. Eles são digeridos enzimaticamente a unidades mais simples, os monossacarídeos (maioritariamente glicose, galactose e frutose), antes da sua absorção no intestino delgado ao nível dos enterócitos das vilosidades intestinais (ARAÚJO e MARTEL, 2009).

O intestino é capaz de absorver toda glicose que é ingerida, sendo essa absorção realizada através dos

eritrócitos maduros que revestem o intestino delgado. A glicose é transportada pela membrana através dos cotransportadores de glicose de sódio (SGLT1) (SALA *et al*., 2018). O gradiente de concentração sódio também ajuda no transporte, pois a glicose é absorvida pela diferença de concentração do transportador, que possui uma membrana externa com dois sítios de ligação, um para cada elemento (MIRANDA, 2018).

A camada lipídica da membrana plasmática é impermeável a glicose devido a sua propriedade hidrofílica; portanto, a absorção de glicose pela célula é mediada através de uma variedade de transportadores de glicose (SHAO e TIAN, 2015). Para que o transporte ocorra, a glicose conta com a ajuda de alguns transportadores facilitadores de glicose, os chamados GLUTs, que estão presentes nas superfícies das membranas celulares. Estes transportadores são responsáveis por conduzirem a glicose do meio extracelular para o meio intracelular (VENANCIO, 2018).

Em humanos, a glicose é armazenada na forma de glicogênio no fígado ou como triglicerídeos no tecido adiposo. Por essa reserva não ser suficiente para o organismo, ocorre processos de síntese de glicose principalmente pelas células hepáticas. Essa produção é realizada através do processo chamado de gliconeogênese onde temos a síntese de glicose a partir de precursores que não sejam carboidratos como o lactato, piruvato, glicerol e aminoácidos (SILVA; FILHO e FREITAS, 2018).

O controle hormonal da glicose no sangue ocorre pelo processo da homeostase, mediado principalmente pela insulina e glucagon. Esses hormônios têm ação em grande parte dos tecidos, em especial no fígado, pâncreas, músculo esquelético e tecido adiposo (MIRANDA, 2018). A insulina é responsável por aumentar a concentração intracelular de glicose, além de alterar a atividade das enzimas que regulam o metabolismo, estimulando o armazenamento de combustível. Já o glucagon é responsável por aumentar concentração plasmática de glicose, sendo capaz de liberar os combustíveis armazenados e converter o lactato, aminoácidos e glicerol em glicose (GUYTON e HALL, 2011).

O organismo humano, para que realize seus processos metabólicos adequadamente, necessita de no mínimo 200 g de glicose por dia. Se a concentração sanguínea estiver abaixo de 40 mg/dl podem ocorrer episódios de coma, convulsões e até mesmo morte, por outro lado, se exceder o valor de 180 mg/dl, caracterizando a hiperglicemia, podem ocorrer complicações imediatas ou a longo prazo (ARAÚJO e MARTEL, 2009).

2.2 Diabetes Mellitus (DM)

O diabetes foi descrito a mais de 3.500 anos por Celsos, onde 'Diabetes' significa sifão e 'Mellitus' vem do grego meles, que significa 'mel'. Considerado mundialmente como um problema de saúde pública, que apesar de ter sido descoberto a muitas décadas, seu caráter avassalador se torna presente até os dias atuais (BARBOSA e CAMBOIM, 2016). Pertencente ao grupo de doenças metabólicas, é caracterizado por uma hiperglicemia, de caráter multifatorial que envolve desordens metabólica nos carboidratos, lipídeos e proteínas, resultando em defeitos na secreção da insulina, na ação da insulina ou em ambas (ADA, 2014).

A sua prevalência está associada a diversos fatores, como: a rápida urbanização, transição epidemiológica, mudança nutricional, prevalência do sedentarismo, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional, além da maior sobrevida dos portadores de diabetes (SBD, 2019).

Os principais sintomas do diabetes, considerados clássicos, são: poliúria, polidipsia, polifagia, e perda involuntária de peso; além de outros que levam a suspeitas, como: fadiga, fraqueza, letargia, infecções de repetição, dentre outros. Portanto muitas vezes o diabetes não apresenta sinais nem sintomas, tornando o portador assintomático o que leva a um diagnóstico tardio, apenas quando aparece as complicações crônicas (neuropatia, nefropatia, retinopatia, doença cerebrovascular, doença coronariana e doença arterial periférica) (ALMEIDA, 2018).

O diagnóstico tardio e as complicações são as maiores causas de mortalidade na maioria dos países, sendo a doença cardiovascular a mais causal. O diabetes é responsável por 10,7% das mortes mundiais, sendo maior do que a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas. Na tabela 1 são apresentadas as taxas de mortalidade por diabetes no Brasil no ano de 2017. Está separada por faixa etária e macrorregião geográfica e se pode observar a crescente importância do diabetes como causa de morte com o progredir da idade, aumentando de forma exponencial da faixa etária de 0 a 29 anos para a de 60 anos ou mais, ou seja, com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, o diabetes certamente passará a ter maior contribuição para a mortalidade no país (SBD,2019).

Tabela 1- Taxa de mortalidade por diabetes (a cada 100 mil habitantes), por macrorregião geográfica brasileira, segundo a faixa etária, no ano de 2017.

Faixa etária (anos)	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste	Total
0 a 29	0,6	0,7	0,7	0,5	1,7	**1,1**
30 a 39	2,6	3,3	2,8	2,5	2,8	**2,8**
40 a 49	10,2	12,4	8,4	8,4	14,8	**9,7**
50 a 59	46,4	41,7	28,3	30,0	31,9	**33,3**
60 e mais	255,6	263,4	150,9	181,7	188,0	**90,1**
Total	**26,3**	**37,5**	**27,3**	**32,8**	**26,1**	**30,7**

Fonte: SBD, 2019.

O diabetes mellitus é classificado em diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes mellitus gestacional e outros tipos específicos. O DM1 é causado por uma doença autoimune, onde o sistema imunológico humano ataca as células beta pancreáticas, destruindo-as. Essas células são responsáveis pela produção de insulina, e devido a sua destruição, o organismo fica inapto a essa função (ADA, 2014). As causas desse processo não são totalmente compreendidas, mas a combinação de susceptibilidade genética e infecções virais são prováveis explicações para o caso. Pode se desenvolver em qualquer idade, embora seja mais comum seu aparecimento em crianças e jovens (FONSECA e RACHED, 2019). O DM1 corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM (SBD, 2019).

Os sintomas mais comuns do DM1 são a polidipsia, poliúria e a perda de peso. Portanto os portadores do DM1 precisam da administração de insulina diariamente para manter seus níveis de glicose desejável, pois sem ela é impossível sobreviver. A aplicação desse medicamento juntamente com práticas de atividade física e alimentação saudável, eleva extraordinariamente a taxa de vida dos portadores, porém principalmente em países e família de baixa renda esse tratamento se torna complicado, devido às limitações de acesso ao autocuidado, podendo levar a mortes prematuras (ARAUJO, 2017).

DM2 é responsável em média por 90% dos casos de diabetes (SBD, 2019). É definido pela incapacidade do organismo de responder a insulina, caracterizando a resistência à insulina (ADA, 2014). O hormônio, portanto, se torna ineficaz e acaba ficando acumulado no organismo, com o tempo a inadequada produção da insulina pode desencadear falhas nas células beta pancreáticas. É mais comumente diagnosticado em pacientes com idades mais avançadas, porém devido ao aumento da obesidade, falta de atividade física e nutrição inadequada, os números de portadores jovens e crianças estão cada vez mais altos (BERTONHI e DIAS, 2018).

Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional, destacam-se como os principais fatores de risco (SBD, 2019).

Os sintomas do DM2 são semelhantes com a do tipo 1, sendo mais brandos e em muitos casos são assintomáticos. Outros sintomas menos comuns são fraqueza e fadiga. Com menor frequência, indivíduos com DM2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado). O tratamento inclui um estilo de vida saudável (alimentação e atividade física), interrupção do tabagismo e manutenção de um peso corporal saudável. Se a mudança no estilo de vida não for suficiente, se faz necessários os tratamentos medicamentosos (MACIEL *et al*., 2018).

O diagnóstico do diabete mellitus é realizado através de exames laboratoriais, como a glicemia casual, glicemia em jejum, teste de oral tolerância a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada. A glicemia em jejum é considerada padrão ouro para confirmação do diagnóstico, já os outros exames são recomendados para monitoramento e estratificação do controle metabólico, no caso da hemoglobina glicada (ALMEIDA, 2018).

Os valores de normalidade para os respectivos exames, bem como os critérios diagnósticos para pré-diabetes e DM mais aceitos e adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), encontram-se descritos na tabela 2.

Tabela 2- Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e DM, adotados pela SBD.

	Glicose em jejum (mg/dL)	Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)	Glicose ao acaso (mg/dL)	HbA1c (%)	Observações
Normoglicemia	< 100	< 140	–	< 5,7	OMS emprega valor de

					corte de 110 mg/ dL para normalidade da glicose em jejum.
Pré-diabetes ou risco aumentado para DM	≥ 100 e < 126	≥ 140 e < 200	-	≥ 5,7 e < 6,5	Qualquer dos parâmetros positivos confirma diagnóstico de pré-diabetes.
Diabetes estabelecido	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas evidentes de hiperglicemia	≥ 6,5	Qualquer dos parâmetros positivos confirma diagnóstico de DM.

Fonte: Adaptado de SBD, 2019.

A prevenção é de extrema importância e se torna efetiva quando a atenção a saúde é realizada de forma eficaz. A prevenção pode ser primária, onde ocorre uma busca constante para evitar que mais indivíduos desenvolva a doença, ela não tem base racional e pode ser aplicada a toda população. Na secundária, a prevenção é direcionada para complicações agudas e crônicas; e a prevenção terciária, onde há uma reabilitação das incapacidades produzidas pelas suas complicações. Por isso é muito importante que se evite excesso de peso corporal e obesidade, tenham uma alimentação saudável, exercite a pratica de atividade física para que tais eventos não aconteçam (TONETTO *et al*., 2019).

2.3 Dosagem Glicêmica

A manutenção da glicemia minimiza de maneira significativa as complicações do DM. Desta forma, metodologias que analisam a frequência e a magnitude da hiperglicemia são de suma importância no rastreio e acompanhamento do DM (SBD, 2015).

O diabetes melittus exigem constante monitoração dos níveis de glicemia a fim de se evitarem complicações, permitindo adequações na dieta e na terapia dos pacientes (OLIVEIRA *et al*., 2015).

O diagnóstico laboratorial do DM pode ser realizado por meio de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após o TOTG e hemoglobina glicada (HbA1c). A glicemia tem sido utilizada por muitas décadas como critério de definição para DM (SBD, 2019).

Os métodos de dosagem mais utilizados na prática laboratorial são os enzimáticos, onde várias enzimas, com especificidade máxima para a glicose, têm sido empregadas nos reagentes atuais. A glicose oxidase é a mais usada, mas enzimas como a hexoquinase e a glicose desidrogenase também podem ser utilizadas. Os métodos enzimáticos são exatos, precisos, baratos e podem ser facilmente automatizados (GROSS *et al*., 2002).

A Glicose é oxidada enzimaticamente pela Glicose Oxidase (GOD) como mostra a figura 1:

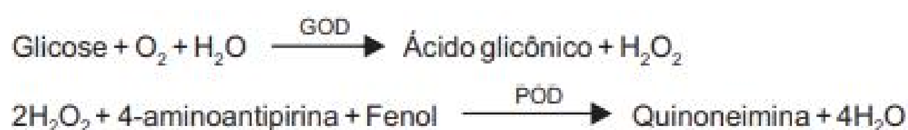


Fig.1- Reação de oxirredução para determinação da concentração de glicose sérica.

Fonte: Gold Analisa, 2018

O princípio da reação pelo método glicose-oxidase é a oxidação da glicose presente na amostra sob a ação catalisadora da enzima glicose-oxidase presente no reagente, convertendo a glicose em ácido glicônico e peróxido de hidrogênio. Através de uma reação oxidativa de acoplamento catalisada pela peroxidase (POD), o peróxido de hidrogênio formado reage com 4-aminoantipirina e fenol formando um complexo de cor vermelha (quinoneimina), cuja absorbância medida em 505 nm, é diretamente proporcional à concentração de glicose na amostra (Gold Analisa, 2018).

A segunda etapa desta reação, onde ocorre a transferência de peróxido de hidrogênio para um aceitador de oxigênio cromogênico, resultando na formação de cor, não é específica. A presença de qualquer composto

redutor, como urato, ascorbato, glutationa, etc., na amostra, interfere negativamente na medição da glicose (JURETIC *et al*.,2002).

2.4 Interferentes analíticos

Os exames laboratoriais têm como principal objetivo fornecer informações necessárias para o auxílio do diagnóstico. Dados obtidos por meio de anamnese devem sempre ser levados em consideração para que os resultados produzidos sejam precisos (RAMOS *et al*., 2020).

A fase pré-analítica compreende a etapa entre a solicitação e a realização do exame no laboratório. Essa fase é responsável por mais de dois terços dos erros laboratoriais (LIPPI *et al*., 2013). Segundo Hollensead *et al.* (2004) os erros na fase pré-analítica podem representar 84,5% do total de erros em um laboratório clínico. Esses erros podem ser determinantes para um diagnóstico falso-positivo e/ou falso-negativo. Diversos são os fatores para sua ocorrência, desde omissão do paciente ou do profissional até por falta de conhecimento (COSTA e MORELI, 2012).

Os erros ocasionados na fase pré-analítica ocorrem por diversos fatores como idade, sexo, prática de atividade física, medicamentos, ritmos biológicos, gravidez, uso de bebidas alcoólicas e doenças intercorrente, além dos erros do laboratorista como coleta inadequada, troca de amostras, armazenamento inadequado, dentre vários outros (XAVIER, 2013).

Os medicamentos administrados em doses terapêuticas, bem como os seus metabólitos, podem potencialmente, junto com reagentes ou analitos, interferir e alterar resultados de exames laboratoriais (RAMOS *et al*., 2020). A falta de conhecimento sobre a interação entre teste de laboratório e drogas, é um erro comum na interpretação dos resultados, o que acaba levando a diagnósticos errôneos, testes de diagnósticos extras, terapias ou até mesmo acompanhamento desnecessários. Essa interação entre fármaco e teste laboratorial são classificadas em duas categorias, sendo elas as interações fisiológicas e as analíticas (BALVEREN *et al*., 2019).

As interações fisiológicas estão diretamente relacionadas aos processos *in vivo*, quando o medicamento causa alterações a nível corporal. Podem ocorrer por indução ou inibição enzimática, competição metabólica e ação farmacológica, quando o fármaco ou seus produtos de biotransformação são responsáveis pela modificação de um componente biológico, por meio de um mecanismo fisiológico, farmacológico ou toxicológico As interações analíticas são processos *in vitro*, quando alguma propriedade física ou química da droga interfere na reação do teste onde os fármacos têm a capacidade de alterar os processos analíticos, com impactos clínicos negativamente relevantes, pois os resultados podem não demostrar a real situação que o paciente se encontra (RAMOS *et al*., 2020; BALVEREN *et al*., 2019).

Segundo Costa e Moreli (2012) a glicose é o principal analito mensurado com erros em sua dosagem, principalmente na fase pré-analítica.

Tang *et al.* (2000) estudou a interferência de 30 drogas nas leituras de medidor de glicose. Interferência significativa foi observada com o uso de acetaminofeno, ácido ascórbico, dopamina e manitol. Os medidores baseados em glicose-oxidase foram afetados com mais frequência, possivelmente por causa do método de detecção de redução de peróxido utilizado por esses medidores. O paracetamol e o ácido ascórbico consomem peróxido, o que resulta em glicose sanguínea mais baixa.

2.5 Acetaminofeno

Sintetizado em 1852 o paracetamol, também chamado de acetaminofeno ou N-acetil-p-aminofenol, é o analgésico e antipirético mais popular. Apesar da popularidade desse medicamento, o mecanismo pelo qual o paracetamol atinge seus efeitos sobre a febre e a dor ainda é questionável. Presume-se que o paracetamol provavelmente age através da via ciclogenase (COX). Este é o caminho através do qual os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) agem. Os AINEs inibem a produção de prostaglandinas (produtos químicos pró-inflamatórios) através da inibição das ciclogenases. No entanto, o paracetamol não tem atividade anti-inflamatória significativa nem inibe a produção dos tromboxanos e procoagulantes. Embora possa haver algum efeito nas enzimas COX, este efeito é diferente do visto com os AINEs (ANDERSON, 2008).

Ele tem a capacidade de inibir a síntese das prostaglandinas, causando efeitos analgésicos. Essa inibição ocorre devido a diminuição de prostaglandina E2 (PGE2) no sistema nervoso central a partir da cicloxigenase, além de impedir a formação dos impulsos quimiorreceptores sensíveis a bradicinina, os quais são responsáveis pelos impulsos nociceptivos. Também tem ação contra os mecanismos de ação do óxido nítrico espinhal, atuando como um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e no neurotransmissor P da medula espinhal (modulador da dor) (JACQZ-AIGRAIN e ANDERSON, 2006).

Em temperatura ambiente se apresenta como um sólido de cristais, totalmente inodoro, porém com um sabor levemente amargo. Em água fria esse fármaco apresenta-se pouco solúvel, sendo bem solúvel em água quente ou álcool. Quando em solução aquosa saturada apresenta um pH em torno de 6,0 (REMIÃO, 2020).

Essa medicação é uma das mais vendidas em todo o mundo, tendo a possibilidade de aquisição sem prescrição médica. Sua popularização pode ser atribuída ao fato de ser bem tolerado, não apresentar muitos dos efeitos colaterais dos salicilatos (como os sangramentos digestivos, por exemplo) (CASTRO, 2014).

Existe a disponibilidade do fármaco em variadas composições, apresentações e concentrações. Pode ser comercializado e comprado de forma isolada ou em concomitância a outros fármacos, como nos compostos para alívio da sintomatologia gripal, bem como nos relaxantes musculares, antiespasmódicos ou associado a outros analgésicos, como mostra a tabela 3 (SCHUH, 2007).

Tabela 3- Medicamentos que contém o Paracetamol em sua composição.

MEDICAMENTOS		
Buscoduo	Fluviral	Sonridor
Torsilax	Multigrip	Doril Enxaqueca
Cefalium	Vick Pyrena	Neolefrin
Tylenol	Tylex	Cyfenol
Cibalena A	Cimegripe	

Fonte: Própria, 2021.

No Brasil existe comprimidos de duas concentrações, sendo eles 500 e 750 mg. A dose terapêutica recomendada para uso em crianças é de 10 mg/Kg sendo administradas no intervalo de 4/4 horas ou de 6/6 horas, atentando-se que a dose diária não pode ser maior que 75 mg/Kg. Para adultos, é administrado nos mesmos intervalos de tempo, porém, as doses diárias podem chegar até 4 g por dia (MUHLBAUER, 2016).

Em doses terapêuticas adequadas, estudos indicam que o paracetamol se apresenta como um fármaco seguro para uso, portanto em super dosagens pode causar danos hepatotóxicos. Essa toxicidade ocorre principalmente pelo fato de que sua metabolização ocorre no fígado, através de duas vias, uma que é responsável por 90% do seu metabolismo, onde acarreta uma formação de metabolitos conjugados não tóxicos, sendo excretados por via renal. A outra via chamada de bioativação, é capaz de realizar a metabolização pela via oxidativa com a ajuda de enzimas do citocromo p450, gerando o metabolito tóxico N-acetil-*p*-benzoquinoemine (NAPQI), que é eliminado junto com glutationa (GSH) por conjugação (PEREIRA, 2018).

O paracetamol, administrado oralmente, é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrintestinal, principalmente no intestino delgado. A absorção ocorre por transporte passivo, sendo que sua biodisponibilidade relativa varia de 85% a 98%. Em indivíduos adultos as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de uma hora após a ingestão, variando de 7,7 a 17,6 mcg/mL para uma dose única de 1000 mg. As concentrações plasmáticas máximas no estado de equilíbrio após administração de doses de 1000 mg a cada 6 horas variam de 7,9 a 27,0 mcg/mL (PARACETAMOL, 2015).

Em dosagens habituais, o tempo de meia vida é de 2 horas em adultos normais, já em recém-nascidos e adultos portadores de cirrose esse tempo é aumentado, e em crianças o tempo é diminuído. Sua depuração na urina é em média 13,5 l/h, sendo que durante o primeiro dia podemos recuperar cerca de 90 a 100% do medicamento nessa amostra (BERTOLINI *et al*., 2006).

Em exames laboratoriais, o paracetamol pode interferir de maneira significativa nos valores normais, como é o caso do teste de glicemia em fitas reagentes, onde ele pode diminuir os valores em até 20%. Caso o medicamento não for suspenso por no mínimo 3 dias, os testes de função pancreática realizados com bentiromida, são considerados inválidos devido tal interferência. É capaz de interferir também na determinação do ácido úrico sérico e do ácido-5-hidróxi-indolacético aumentando e positivando resultados, quando utilizados o método de tungstatato e o regente nitrozonaftol respectivamente (PARACETAMOL, 2015).

III. METODOLOGIA

O presente trabalho realizou uma análise *in vitro* para avaliação da interferência do paracetamol na dosagem sérica de glicose. O método utilizado foi a glicose oxidase, o qual a literatura descreve sofrer interferência na presença do medicamento paracetamol. Porém existem poucas pesquisas que constatem isso. A técnica empregada foi desenvolvida no laboratório escola da Universidade

Estadual de Minas Gerais – Unidade Passos, com autorização da coordenação do mesmo (apêndice A).

Para o procedimento utilizou-se uma amostra comercial de concentração conhecida, apresentando o valor de 100 mg/dL. A quantificação da glicose foi realizada por um aparelho semiautomático da marca Celler, utilizando o princípio da espectrofotometria. Para o teste utilizou-se o Kit Glicose-PP (glicose monoreagente) do laboratório Gold Analisa Diagnóstica, o qual foi validado utilizando amostra comercial de soro controle.

3.1 Protocolo experimental para estudo *in vitro*

Foi dissolvido um comprimido de paracetamol de 500 mg em 50 mL de água destilada, homogeneizado e aquecido em banho-maria à 37°C. Dessa solução foram realizadas diluições, a fim de formar novas soluções com concentrações determinadas, distintas e crescentes de paracetamol.

Em cada diluição foi adicionado soro controle comercial, com concentração de glicose conhecida, na mesma proporção do volume da diluição, obtendo-se soluções finais com as seguintes concentrações:10 µg/ml, 50 µg/ml, 200 µg/ml e 5mg/ml.

Foram preparadas amostras controles, as quais possuem apenas reagente e a amostra controle comercial com valor conhecido de glicose, sem a presença do paracetamol.

Foram realizados três experimentos independentes e de cada experimento os testes foram realizados em quintuplicata.

A determinação da glicemia foi realizada nas amostras contendo o fármaco nas diversas concentrações e amostras controle (amostra sem o fármaco), sendo a leitura feita de forma randomizada. As determinações dos analitos bioquímicos foram realizadas segundo as instruções do fabricante Gold Analisa Diagnóstica.

3.2 Análise estatística

Os gráficos expressando média ± erro padrão da média (EPM) e todas as análises estatísticas foram feitas através do programa GraphPad Prism versão 5.0 (GraphPad Software, Inc. 2007). As diferenças entre os valores obtidos da amostra controle e amostras com concentrações distintas de paracetamol, foram verificadas pela análise de variância (ANOVA), seguido pelo pós-teste de Tukey. Foi considerado um nível de significância de $p < 0,05$.

IV. RESULTADOS

Para analisar a interferência do paracetamol, foram feitas dosagens glicêmicas de amostras de soro controle comercial e amostras contendo concentrações finais 10 µg/ml, 50 µg/ml, 200 µg/ml e 5 mg/ml deste fármaco. A verificação em diferentes concentrações teve por finalidade pesquisar qual o grau de interferência do paracetamol nas dosagens da glicemia.

A figura 2 mostra a média aritmética dos valores da glicemia encontrados após as dosagens com diferentes concentrações de paracetamol nas amostras, onde o controle corresponde à amostra de soro sem a adição de paracetamol, utilizado como valor de referência para a análise estatística.

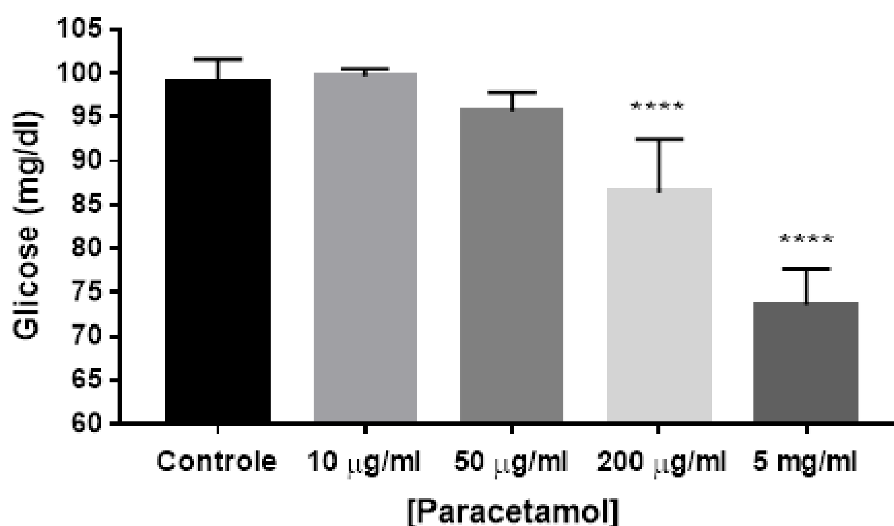


Fig.2-. Interferência do paracetamol em dosagem glicêmica em amostra controle e amostras com concentrações distintas de paracetamol.

Fonte: Própria,2021.

Dosagens bioquímicas em amostras contendo glicose (100 mg/dl) e paracetamol nas concentrações de 10 µg/ml – 5 mg/ml. As amostras controles continham apenas glicose na concentração de 100 mg/dl. Diferença significativa em relação ao grupo controle ****P< 0.0001.

O paracetamol interferiu, de maneira dose-dependente, na dosagem da glicose das amostras com concentrações previamente definidas de 100 mg/dl. Os maiores índices de interferência estão nas amostras com maior concentração de paracetamol. A presença do paracetamol, nas concentrações de 200 µg/ml ou 5 mg/ml, resultou na redução estatisticamente significativa dos valores de glicose nas amostras, em comparação com o grupo controle sem o paracetamol (figura 2).

V. DISCUSSÃO

O paracetamol está entre os analgésicos mais utilizados atualmente, pois apresenta eficiência terapêutica, não interage com a maioria dos medicamentos e tem livre acesso sem necessidade de prescrição médica. Seu uso está direcionado como analgésico e antipirético (BRAYNER *et al*.,2018).

Uma fonte comum de erro de diagnóstico é a falta de conhecimento da presença de interações de testes de laboratório de drogas (DLTIs). A má interpretação dos resultados dos testes pode levar a um diagnóstico errôneo, exames extras desnecessários, terapia ou acompanhamento.

Segundo Tang *et al.* (2000), em reações pelo método de glicose-oxidase, agentes redutores como o acetaminofeno e o ácido ascórbico podem consumir o peróxido de hidrogênio e diminuir sua reação com o corante, resultando em leituras menores.

O presente estudo confirma essa influência negativa, onde os dados evidenciam uma clara interferência do paracetamol, inversamente proporcional à glicemia da amostra controle. O que significa que, quanto maior a concentração de paracetamol na amostra, menor o resultado para a dosagem glicêmica.

Analisando-os separadamente, observa-se níveis de glicose mais baixos nas concentrações de paracetamol de 200 µg/ml e 5 mg/ml, gerando resultados significativos ($p<0,0001$). No entanto, sabe-se que os níveis basais de paracetamol não chegam a esse valor exceto em situações de megadoses.

É possível observar que a interferência, apesar de existir, provavelmente terá pouca influência na prática laboratorial, visto que a concentração sérica de paracetamol após a ingestão de 4g/dia alcança o valor de 108 µg/ml, distante dos 200 µg/ml que geraram um resultado significativo. Ressalvo em casos de megadoses.

VI. CONCLUSÃO

Em suma, os resultados desse trabalho demonstraram que o paracetamol interferiu, de forma proporcional a sua concentração, no ensaio laboratorial para a determinação da glicemia pelo método de glicose-oxidase. Assim, é muito importante que os profissionais da saúde, principalmente os analistas, biomédicos e bioquímicos, tenham conhecimento do potencial de influência dos fármacos nos resultados de exames laboratoriais. As orientações em relação ao preparo do paciente para a coleta do exame, quanto uma anamnese completa, é fundamental para minimizar possíveis interferências e erros nos resultados laboratoriais e emissão de laudos errôneos, prejudicando o diagnóstico e/ou tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

[1] ANDERSON, B. J. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. **Journal compilation. Pediatric Anesthesia**. v.18:915-921. 2008.

[2] ALMEIDA, M. T. **Diabetes Mellitus, suas complicações e a importância dos cuidados farmacêuticos na adesão do tratamento e controle da doença**. 2018. 56 p. Monografia (Graduação). Universidade Federal de Juiz de Fora. Faculdade de Farmácia. Juiz de Fora. 2018.

[3] American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. v.37(1):81-90. 2014.

[4] ARAÚJO, G. M. **A Influência do Processo Educativo para os Familiares de Crianças e Adolescentes com Dia betes mellitus tipo 1**. Universidade Federal do Amapá-UNIFAP. Macapá-AP. 2017.

[5] ARAÚJO, R. J; MARTEL, F. **Regulação da Absorção Intestinal de Glicose**. Departamento de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. v.23(2):35-43. 2009.

[6] BALVEREN, J. A; VENNE, W. P. H. G. V; ERASLAN, L. E; GRAAF, A. J; LOOT, A. E; MUSSON, R. E. A; OOSTERHUIS, W. P; SCHUIJT, M. P; SIJS, H. V; VERHEUL, R. J; WOLF, H. K; KUSTERS, R; HOEDEMAKERS, R. M. J. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. **Rev Diagnosis**. v.6(1):69-71. 2019.

[7] BARBOSA, S. A; CAMBOIM, F. E. F. Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações**. Revista Temas em Saúde**. v.16(3): 404-417. João Pessoa. 2016.

[8] BERTOLINI, A.; FERRARI, A; OTTANI, A; GUERZONI, S; TACCHI, R; LEONE, S. **Paracetamol: New Vistas of an Old Drug**. Blackwell Publishing Inc., 12, pp. 250–275, 2006.

[9] BERTONHI, L. G; DIAS, J. C. R. Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. **Revista Ciências Naturais Online**. v.2(2):1-10. 2018.

[10] BEZERRA, L. A; MALTA, D. J. N. **Interferências Medicamentosas em Exames Laboratoriais.** Faculdade Integrada de Pernambuco- FACIPE. Pernambuco. 2015.

[11] BRAYNER N.F, SILVA A. A, ALMEIDA F. R. **O risco do uso irracional do paracetamol na população brasileira e seus efeitos na hemostasia.** Revista Científica da FASETE 2018.

[12] CASTRO, P. L. P. **Farmacocinética do Paracetamol.** 2014. 97 p. Monografia (Mestrado). Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto. 2014.

[13] CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Diabetes Mellitus Tipo 1. Relatório de Recomendação. **Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. Brasília-DF. Agosto, 2019.

[14] COSTA, V. G; MORELI, M. L. Principais parâmetros biológicos avaliados em erros na fase pré-analítica de laboratórios clínicos: revisão sistemática. **Bras Patol Med Lab**. v.48(3):163-168. Junho, 2012.

[15] CRFSP. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. **Pesquisa aponta que 77% dos brasileiros tem o hábito de se automedicar**. 2019. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/noticias/10535-pesquisa-aponta-que-77-dos-brasileiros-t%C3%AAm-o-h%C3%A1bito-de-se-automedicar.html. Acessado em 22 de janeiro de 2021.

[16] DANI, C; GUIMARÃES, A. C; WOLFART, M; BRISOLARA, M. L. L. O Laboratório Clínico e os Erros Pré-Analíticos. **Revista HCPA**. v.31(1):66-72. 2011.

[17] FONSECA, K. P; RACHED, C. D. A. Complicações do Diabetes Mellitus. **International Journal of Health Management**. Edição n° 1. 2019.

[18] GOLD ANALISA. Bula kit Glicose-PP. Farmacêutico responsável: Ludimilla Parreiras.Campos. Belo Horizonte – M.G. Gold Analisa Diagnóstica Ltda. 2018.

[19] GROSS J.L. et al. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 1 Fevereiro 2002.

[20] GUYTON, A. C; HALL, J. E. Insulina, Glucagon e Diabetes Mellitus. **Livro Tratado de Fisiologia Médica**. Edição 12. Capítulo 79:987-1004. 2011.

[21] HOLLENSEAD, S. C; LOCKWOOD, W. B; ELIN, R. J. Errors in pathology and laboratory medicine: consequences and prevention. **J Surg Oncol**. v.88(1): 162. 2004.

[22] International Diabetes Federation (IDF). **IDF Diabetes atlas. International Diabetes Federation. 2019**. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publico/images/Atlas-IDF-2019.pptx.pdf. Acessado em 25 julho de 2020.

[23] International Diabetes Federation (IDF). **IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019**. Disponível em https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf#page=38&zoom=auto. Acessado em 06 de julho de 2020.

[24] JACQZ-AIGRAIN, E; ANDERSON, B. J. Pain control: Non-steroidal anti-inflammatory agents. **Semin Fetal Neonatal Med**. v.11:251-259. 2006.

[25] JURETIC D; BOZICEVIC, S; VUCIC, M. L. Pre-Analytical, Analytical and Post-Analytical Factors Influencing Specific Tests For Diagnosis and Monitoring of DM-National Network in Quality Assessment. **EJIFCC** v.13(5):232-236. 1 de dezembro de 2002.

[26] LIPPI, G; BECAN, M. K; BEHÚLOVÁ D, et al. Pre analytical quality improvement: in quality we trust. **Clin Chem Lab Med**. v.51(1): 229-41. 2013.

[27] MACIEL, C. L; SANTOS, S. M; FILHO, M. L; ASSIS, I. B; MARINS, F. R. Impacto do diabetes 1 e 2 na qualidade de vida do portador. **Revista Saúde em Foco**. Edição n°10. 2018.

[28] MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Uso de medicamentos e medicalização da vida: recomendações e estratégias**. Brasília-DF. 2019. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/14/ERRATA-Livro-USO-DE-MEDICAMENTOS-E-MEDICALIZACAO-DA-VIDA.pdf. Acessado em 30 de junho de 2020.

[29] MIRANDA, J. C. M. M. **Investigação molecular do mecanismo de ação antidiabética da nanodispersão de uma fração flavonoídica de *Baccharis reticularia***. 2018. 76 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Amapá. Macapá-AP. 2018.

[30] MUHLBAUER, M. Paracetamol, um AINE particular. **Revista Cientifica Multidisciplinar das Faculdades de São José**. Ciência Atual. Rio de Janeiro. v.7(1):02-10. 2016.

[31] OLIVEIRA, Y, S, G; JUNIOR, J, D, C; LEONARDO, A, S; MORAIS, K, S. COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS LABORATORIAL E PORTÁTIL NA ANÁLISE DA GLICEMIA EM FELINOS COM AMOSTRAS DE SANGUE VENOSO CENTRAL E CAPILAR. **Cienc. anim. bras**. v.16(2):279-286 abr./jun. 2015.

[32] PARACETAMOL: **Acetaminofeno. [bula de medicamento].** Responsável técnico: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho. Goiás. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. 2015.

[33] PEREIRA, B. V. R. **Efeitos agudos e crônicos dos fármacos Paracetamol e Propranolol em diferentes biomarcadores de uma espécie de peixe neotropical**. 2018. 100 p. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de São Carlos. Centro de Ciências e Tecnologias para a Sustentabilidade campus Sorocaba. Sorocaba. 2018.

[34] PINHEIRO, J. S. S; GOMES, M. C. L. **Interferência medicamentosa na dosagem glicêmica testando medicamentos de uso popular (Paracetamol, Ácido Acetilsalicílico e Ácido Ascórbico)**. 2018. 26 p. Monografia (Graduação). Centro Universitário Tiradentes-UNIT. Maceió/AL. 2018.

[35] RAMOS, L, R; OLIVEIRA, M, V; SOUZA, C, L. Avaliação de variáveis pré-analíticas em exames laboratoriais de pacientes atendidos no Laboratório Central de Vitória da

Conquista, Bahia, Brasil. **J Bras Patol Med Lab**. v.56: 1-8. 2020.

[36] REMIÃO, F. O paracetamol e a COVID-19. **Revista de Ciências Elementar**. v.8(2):023. 2020.

[37] SALA-RABANAL M, GHEZZI C, HIRAYAMA BA, et al. **Intestinal absorption of glucose in mice as determined by positron emission tomography.** The Journal of Physiology. v.596(13):2473-2489. 2018.

[38] SBPC/ML- Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial- Fatores Pré-Analíticos e Interferentes em Ensaios Laboratoriais**. 2018.

[39] SCHUH, D. C. **Intoxicações e Exposições por Paracetamol: Análise de seis anos dos registros do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina – CIT/SC.** 2007. 44p. Monografia (Graduação). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis. 2007.

[40] SHAO, D; TIAN, R. Glucose Transporters in Cardiac Metabolism and Hypertrophy. **Compr Physiol**. v.6(1):331-351. Dezembro. 2015.

[41] SILVA, F. B. M; SOUZA, M. C; FERREIRA, R. C. V. **Interação do paracetamol com o álcool induzido a hepatotoxicidade**. Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina. Centro Universitário Toledo- UniToledo. Araçatuba. 2019.

[42] SILVA, R. O; FILHO, J. R. F; FREITAS, J. C. R. D-glicose, uma Biomolécula Fascinante: História, Propriedades, Produção e Aplicação. **Revista Virtual de Química**. v.10(4):875-891. 2018.

[43] Sociedade Brasileira de Diabetes -SBD. Diretrizes. **Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf. Acessado em 26 de julho de 2020.

[44] Sociedade Brasileira de Diabetes- SBD. **Métodos para avaliação do controle glicêmico. Diretrizes SBD. 2014-2015**. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-2/010-Diretrizes-SBD-Metodos-para-Avaliacao-pg110.pdf. Acessado em 07 de julho de 2020.

[45] TANG, Z; DU, X; LOUISE, R. F; KOST, G. J. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyser. **Am J Clin Pathol**. v.113(1):75–86. 2000.

[46] TONETTO, I. F. A; BAPTISTA, M. H. B; GOMIDES, D. S; PACE, A. M. Quality of life of people with diabetes mellitus. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v.53:e03424. 2019.

[47] VENÂNCIO, M. A. **Interação metabólica e suas correlações**. 2018. 55 p. Monografia (Graduação). Universidade Federal de Juiz de Fora. Faculdade de Farmácia. Juiz de Fora. 2018.

[48] XAVIER, N. G. **Principais erros na fase pré-analítica do laboratório prestador de serviço no hospital Getúlio Vargas em Sapucaia do Sul**. 2013. 39 p. Monografia (Graduação). Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde- Escola GHC. Fundação Osvaldo Cruz- Fiocruz. Instituto de Comunicação e Informação Cientifica e Tecnológica em Saúde- ICICT. Porto Alegre. 2013.